

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**BEST AVAILABLE COPY****Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 30 544.7

Anmeldetag: 5. Juli 2002

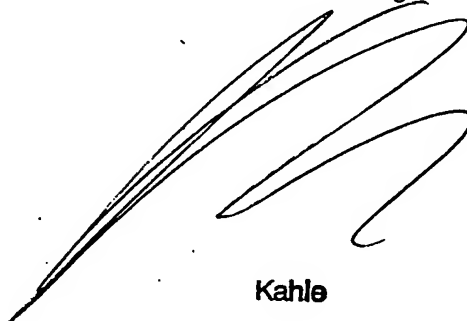
Anmelder/Inhaber: Messer Griesheim GmbH,
65933 Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Xenon enthaltendes Adjuvans

IPC: A 61 K 33/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. April 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Kahle

Xenon enthaltendes Adjuvans

Die Erfindung betrifft ein Medikament, das Xenon enthält.

- 5 Als Adjuvans werden in der Medizin Mittel bezeichnet, die die Wirkung eines Medikamentes unterstützen.

In der WO 02/22141 A2 wird der Einsatz von Xenon oder xenonhaltigen Gasen als Arzneimittel, insbesondere Herz-Kreislaufmittel, beschrieben.

10

In der DE 19933704 wird die Verwendung einer flüssigen Präparation, die ein lipophiles Gas wie Xenon enthält, zur Neuroprotektion und Neuroregeneration beschrieben.

- 15 Eine Verbesserung der Durchblutung des Gehirns durch Stimulation der körpereigenen NO-Bildung, z.B. mittels Verabreichung von L-Arginin, wird in der WO 00/56328 beschrieben.

- Viele pharmakologische Wirkstoffe gelangen über die Blutbahn zu dem Zielort
20 (Wirkort) im Körper eines Patienten. Kommt es in einem Körperteil zu einer Einschränkung der Durchblutung, so können die Wirkstoffe nicht in ausreichender Menge den Wirkort erreichen. Blutleere einzelner Organeile
infolge mangelnder Blutzufuhr wird als Ischämie bezeichnet. Ischämie entsteht
beispielsweise bei Thrombose oder Embolie. Besonders schwerwiegende
25 Durchblutungsstörungen des Gehirns treten bei Schlaganfall auf.

Bei vielen Medikamenten beruht auch eine unzureichende Wirkstoffkonzentration im Gehirn auf der Blut-Hirn-Schranke. Aus diesem Grunde werden Medikamente in höherer Dosis verabreicht.

30

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die medikamentöse Versorgung von Teilen des Körpers, insbesondere des Gehirns, zu verbessern.

Gegenstand der Erfindung ist ein Kombinationsmedikament mit den in Anspruch 1 beschriebenen Merkmalen.

Medikamente mit einem oder mehreren über die Blutbahn transportierten

5 Wirkstoffen werden hier als hämogene Medikamente bezeichnet.

Das Kombinationspräparat oder Kombinationsmedikament besteht im allgemeinen aus einem Xenon-haltigen Medikament und einem weiteren Medikament oder Wirkstoff zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung. Das

10 Kombinationsmedikament besteht vorzugsweise aus einem Inhalationsmedikament mit Xenon oder einem xenonhaltigen Gas und einem hämogenen Medikament, z.B. einem oral oder parenteral verabreichten Medikament. Das Inhalationsmedikament enthält Xenon in einer therapeutisch wirksamen Menge, z.B. in subanästhetisch oder anästhetisch wirksamer Menge. Das Inhalationsmedikament dient als Adjuvans.

15

Das Kombinationspräparat wird in der Regel bei Mensch oder Säugetier eingesetzt.

Zu den mit dem Adjuvans kombinierten Medikamenten gehören neben pharmakologisch wirksamen Substanzen auch Diagnostika, Röntgenkontrastmittel,

20 radioaktive Isotope.

Das Adjuvans wird z.B. in Kombination mit einem antiviralen, antibakteriellen, antimykotischen, neuroprotektiven, antikanzerogenen, sedierenden, analgetisch oder anästhetisch wirkenden Stoff verwendet, insbesondere mit Opioiden (z.B. Sufentanil,

25 Remifentanil), volatile Anästhetika (z.B. Sevofluran, Desfluran), α 2-

Adrenozeptoragonisten (z.B. Clonidin, Dexmedetomidin) oder Katecholaminen.

Das Adjuvans wird vorteilhaft kombiniert mit Parasympathomimetika,

Parasympatholytika, Spasmolytika, Sympathomimetika, Sympatholytika, β -

30 Rezeptorenblocker, Tranquillantien, Neuroleptika, Antidepressiva, Analgetika,

Antipyretika, Migränemittel, Antiparkinsonmittel, Analeptika, Antiepileptika, Antiemetika,

Emetika, die Blutgerinnung beeinflussende Stoffe, Aminosäuren, Vitaminen oder Hormonen.

Ferner wird das Adjuvans mit Medikamenten zur NOS-Inhibierung, mit Medikamenten zur Behandlung von Migräne, mit Medikamenten zur Behandlung von septischem Schock, multipler Sklerose, Entzündungen oder Entzündungsschmerz eingesetzt.

- 5 Bevorzugte Medikamente sind Medikamente, die für eine Wirkung im Gehirn vorgesehen sind (cerebrale Medikamente), insbesondere hämogene cerebrale Medikamente.

- 10 Das Adjuvans wird z.B. mit Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hirschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, von Durchblutungsstörungen im Gehirn, von cerebraler Perfusionsstörung, von cognitiven Störungen oder von Post Ischämie Syndrom verwendet.

- 15 Ferner wird das Adjuvans mit einem Medikament zur Neuroprotektion, einem Medikament zur Prophylaxe und/oder Therapie von cognitiven Leistungsstörungen, einem Medikament zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn oder einem Medikament zur Durchblutungsförderung im Gehirn eingesetzt.

- 20 Die Kombinationsmedikamente umfassen insbesondere das Adjuvans und ein Medikament zur Therapie von Erkrankungen, bei denen es zu einem Verlust von Hirnleistungs- und Gedächtnisfunktionen kommt, z. B. im Verlauf von pathologischen Alterungsprozessen wie etwa Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, dem hirnorganischen Psychosyndrom (Organic Brain Syndrom), der AIDS-Demenz, depressiven Pseudodemenzen, dementiellen Syndromen, Delirien als akuten organischen Hirsyndromen, Intoxikationen, Entzugssyndromen oder cytopathischen Einflüssen.

- 30 Das Adjuvans wird vorteilhaft in Kombination mit Medikamenten gegen chronische neurodegenerative Erkrankungen wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia, Alzheimer'sche Erkrankung oder akute neurodegenerative Erkrankungen wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata eingesetzt.

Beispielsweise wird das Kombinationsmedikament vorteilhaft in folgender Weise eingesetzt. Zunächst wird ein Xenon-haltiges Gas in subanästhetisch und sedierend

wirksamer Menge verabreicht. In einer nächsten Phase der zeitlich abgestuften Verabreichung des Medikamentes wird vorteilhaft das hämogene Medikament verabreicht.

- 5 Das Adjuvans wird vorzugsweise als ein die Atmung unterhaltendes Gasgemisch, das Xenon und Sauerstoff enthält, eingesetzt.

Das bereitgestellte Adjuvans oder das direkt bei der Anwendung, insbesondere in unmittelbarer Nähe zum Patienten, hergestellte Adjuvans ist beispielsweise
10 ein Gasgemisch, das 1 bis 80 Vol.-% (bezogen auf Normalbedingungen, d.h. 20° C, 1 bar absolut) Xenon enthält (z. B. Rest Sauerstoff). Vorteilhaft enthält das Medikament, das dem Patienten verabreicht wird, Xenon in subanästhetischen Mengen. Als subanästhetische Mengen von Xenon sind solche Mengen oder Konzentrationen von Xenon zu verstehen, die für eine Anästhesie nicht
15 ausreichen. Das sind im allgemeinen Mengen bis zu 70 Vol.-% Xenon, vorzugsweise bis 65 Vol.-%, besonders bevorzugt bis 60 Vol.-%, insbesondere bis 50 Vol.-% Xenon. Reines Xenon wird dementsprechend in den genannten Konzentrationen in das Atemgas des Patienten dosiert. Das heißt das dem Patienten zugeführte Atemgas enthält beispielsweise 5 bis 60 Vol.-% , 5 bis 50
20 Vol.-%, 5 bis 40 Vol.-%, 5 bis 30 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon. In besonderen Fällen, z.B. bei der Prophylaxe, insbesondere bei längerer Beatmung, kann eine Dosierung von Xenon in dem Atemgas mit einer niedrigen Konzentration, beispielsweise 1 bis 35 Vol.-%, 5 bis 25 Vol.-% oder 5 bis 20
Vol.-% Xenon in dem Atemgas, vorteilhaft sein.

25

Das gasförmige Adjuvans enthält vorzugsweise neben Xenon ein oder mehrere Gase oder bei Körpertemperatur und Normaldruck gasförmige Stoffe. Verwendbare Gasgemische sind beispielsweise Xenon-Sauerstoff-Gasgemische oder Gasgemische von Xenon und einem oder mehrerer Inertgase wie Stickstoff
30 oder einem Edelgas (z. B. Helium, Neon, Argon, Krypton) oder Xenon-Sauerstoff-Inertgas-Gasgemische. Geeignete Gasgemische sind in der WO 02/22141 A2 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird.

Gasförmiges Xenon (reines Xenon) wird im allgemeinen als komprimiertes Gas in Druckgasbehältern wie Druckgasflaschen oder Druckdosen bereitgestellt. Auch können Xenon-haltige Gasgemische in Druckgasbehältern bereitgestellt werden. Das gasförmige Arzneimittel kann auch in einem Behälter als
5 verflüssigtes Gas oder Gasgemisch oder in kälteverfestigter Form bereitgestellt werden.

Das Adjuvans wird in der Regel mit einem Beatmungsgerät mit einer Gasdosiereinheit oder mit einem Anästhesiegerät verabreicht. Das Adjuvans
10 wird vorteilhaft direkt zur Anwendung aus den reinen Gasen hergestellt, beispielsweise durch Zusammenmischen von Xenon, Sauerstoff und gegebenenfalls einem Inertgas (z. B. mit Hilfe eines Anästhesiegerätes oder eines Gasdosiergerätes) in unmittelbarer Nähe zum Patienten.

15 Eine, mehrere oder alle Gaskomponenten des gasförmigen Adjuvans, insbesondere Xenon und Sauerstoff oder ein Atemgas, werden vorteilhaft mit Hilfe eines Gasdosiergerätes gemischt. Mit dem Gasdosiergerät werden die Konzentrationen der Gaskomponenten vorteilhaft während einer Beatmung variiert. Das Gerät und die verschiedenen Verfahren der Gasdosierung,
20 insbesondere die kontinuierliche und diskontinuierliche Gasdosierung mit konstanter oder variabler Gaskomponentenkonzentration, sind in der DE 197 46 742 A1 und der WO 98/31282 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird.

25 Das Adjuvans wird in der Regel als feuchtes Gas oder wasserdampfgesättigtes Gas dem Patienten verabreicht.

Das Adjuvans ist beispielsweise auch eine flüssige Präparation, die Xenon enthält. Eine solche flüssige Präparation ist in der DE 19933704 A1
30 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird.

Besonders vorteilhaft ist die kombinierte Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen und Dexmedetomidin oder ein Dexmedetomidin enthaltendes Medikament in therapeutisch wirksamer Menge, insbesondere bei der

Anästhesie, zur Sedierung oder Analgesie. Beispiele für die Verabreichung von Dexmedetomidin sind in der WO 99/49854 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird. Beispielsweise wird die Anästhesie mit Xenon vorteilhaft mit der Verabreichung von Dexmedetomidin kombiniert.

Patentansprüche

1. Kombinationsmedikament, das Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und mindestens ein weiteres Medikament aufweist, zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich
5 abgestuften Anwendung zur Behandlung oder Prophylaxe von cerebralen Veränderungen.
2. Adjuvans, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas.
- 10 3. Adjuvans nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans in Kombination mit einem Medikament zur Behandlung oder Prophylaxe von cerebralen Veränderungen bei gleichzeitiger, getrennter oder zeitlich abgestufter
Anwendung verabreicht wird.
- 15 4. Adjuvans nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans gasförmig ist.
5. Adjuvans nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans inhalativ verabreicht wird.
- 20 6. Adjuvans nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Xenon in anästhetisch wirksamen oder in subanästhetischen Mengen enthalten ist.
- 25 7. Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen oder einer Xenon-haltigen Präparation zur Herstellung eines Adjuvans.
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans mit mindestens einem Medikament zur Behandlung, Prophylaxe oder Prävention von
30 krankhaften Veränderungen des Gehirns verabreicht wird.
9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans mit mindestens einem Medikament zur Behandlung und/oder Prophylaxe von ischämischen Hirnerkrankungen oder Folgeerscheinungen einer cerebralen Ischämie

verabreicht wird.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans mit mindestens einem Medikament zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hirschschlag, Reperfusionsschäden oder Hirntrauma verabreicht wird.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein antiviraler, antibakterieller, antimykotischer, neuroprotektiver, antikanzerogener Stoff, ein Parasympathomimetikum, Parasympatholytikum, Spasmolytikum, Sympathomimetikum, Sympatholytikum, β -Rezeptorenblocker, Tranquillans, Neuroleptikum, Antidepressivum, Analgetikum, Antipyretikum, Migränemittel, Antiparkinsonmittel, Analeptikum, Antiepileptikum, Antiemetikum, Emetikum, die Blutgerinnung beeinflussender Stoff, eine Aminosäure, ein Vitamin oder ein Hormon als Medikament mit dem Adjuvans eingesetzt wird.

15

12. Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen oder einer Xenon-haltigen Präparation zur Herstellung eines Adjuvans für gehirngängige Medikamente.

13. Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen oder einer Xenon-haltigen Präparation und einem Medikament zur Herstellung eines Kombinationsmedikamentes.

14. Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen oder einer Xenon-haltigen Präparation und einer gehirngängigen Substanz oder einem gehirngängigen Medikament zur Herstellung eines Kombinationsmedikamentes zur Behandlung akuter und chronischer cerebraler Erkrankungen oder Störungen.

15. Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen oder einer Xenon-haltigen Präparation und einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Kombinationsmedikamentes zur Behandlung von Ischämie, Begleiterscheinungen von Ischämie oder Folgeerscheinungen von Ischämie.

16. Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen oder einer Xenon-haltigen Präparation und einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Kombinationsmedikamentes zur Behandlung von cerebraler Ischämie, Begleiterscheinungen von cerebraler Ischämie oder Folgeerscheinungen von cerebraler Ischämie.
17. Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen oder einer Xenon-haltigen Präparation und einer in therapeutisch wirksamer Menge Dexmedetomidin enthaltende Präparation zur Herstellung eines Kombinationsmedikamentes für die Anästhesie, zur Sedierung oder Analgesie.
18. Kombinationsmedikament, das Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und eine Dexmedetomidin enthaltende Präparation aufweist, zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung zur Anästhesie, Sedierung oder Analgesie.

Xenon enthaltendes AdjuvansZusammenfassung

- 5 Xenon oder Xenon-haltige Gase dienen zur Herstellung eines Adjuvans. Das Adjuvans wird mit einem Medikament verabreicht. Beispielsweise wird ein antiviraler, antibakterieller, antimykotischer, neuroprotektiver, antikanzerogener Stoff, ein Parasympathomimetikum, Parasympatholytikum, Spasmolytikum, Sympathomimetikum, Sympatholytikum, β -Rezeptorenblocker, Tranquillans,
- 10 Neuroleptikum, Antidepressivum, Analgetikum, Antipyretikum, Migränemittel, Antiparkinsonmittel, Analeptikum, Antiepileptikum, Antiemetikum, Emetikum, die Blutgerinnung beeinflussender Stoff, eine Aminosäure, ein Vitamin oder ein Hormon als
- Medikament mit dem Adjuvans eingesetzt wird.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.